

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa



Stenty uwalniające leki (DES) niewątpliwie są odpowiedzialne za ogromny rozwój przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (PCI), który ma miejsce w ostatnich latach. Spośród wielu testowanych na początku DES, najlepsze rezultaty uzyskano w przypadku stosowania leków immunosupresyjnych, tj. sirolimusa i paklitakselu. Oba hamują

proliferyację komórek, jednak za pośrednictwem różnych mechanizmów. Sirolimus — poprzez blokowanie przejścia komórek z fazy G1 do S cyklu komórkowego, natomiast paklitaksel działa, zaburzając równowagę między mikrotubulami i tubulinami. Niejako w efekcie oba leki hamują migrację komórek mięśni gładkich, co się objawia znamienym ograniczeniem proliferacji tzw. neointymy, procesu odpowiadającego za zjawisko restenozy.

Jest prawdą, że w pierwszym okresie klinicznego stosowania stentów typu DES — tj. od wyników badania RAVEL w 2001 roku do Światowego Kongresu Kardiologii w Barcelonie w 2006 roku — były one postrzegane jako „cudowne lekarstwo” na największe ograniczenie PCI, za jakie uważano nawrotne zwężenie wieńcowe, popularnie nazywane restenozą.

Jednak w trakcie tego Kongresu, podczas sesji poświęconej wynikom implantacji DES, Eduardo Camenzind postawił tezę, że zapewniona przez nie redukcja restenozy sprzyja występowaniu zakrzepicy w stencie, charakteryzującej się bardzo wysoką śmiertelnością (ok. 40%). Te szokujące dane stosunkowo szybko doczekały się korekty, ale jednocześnie zaowocowały większym krytycyzmem w ocenie prawdziwej wartości stentów typu DES.

Takie podejście spowodowało nie tylko wydłużenie czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, ale także większą skrupulatność w przestrzeganiu protokołu implantacji stentów typu DES (właściwa apozycja, dobór wielkości, jak i dbałość o wielkość pozabiegową światła naczynia) oraz wstrzemięźliwość przy kwalifikacji chorych (m.in. wykluczanie chorych mających przeciwwskazania do przewlekłej terapii przeciwplatekowej). Ponadto przestano wierzyć w tzw. efekt klasy, jeśli chodzi o dostępne na rynku modele DES, co prowadziło nie tylko do poszukiwania nowych, „lepszyc

wersji tych stentów, ale i do porównywania ich między sobą. W ramach tego pierwszego kierunku badań nie tylko starano się „poprawić” same stenty (odpowiednia zmiana ich architektury i zmniejszanie średnicy przęsełek), ale również modyfikowano zarówno nośniki leku (poszukiwanie bardziej biokompatybilnych, w tym podlegających biodegradacji), jak i same leki (umożliwiające epitelializację stentu). Ze zrozumiałych względów pierwsze stenty typu DES (przede wszystkim Cypher firmy Cordis i Taxus firmy Boston Scientific) nazywano stentami pierwszej generacji. Niewątpliwie z nazwy tej zaczęto korzystać zaraz po Kongresie w Barcelonie, aby podkreślić, że nowe typy DES powstały w ramach walki z zakrzepicą w stencie.

Bardzo dobre wyniki dotyczące stentów pokrytych sirolimusem, który jest chroniony stosownymi patentami, niejako zaowocowały wynalezieniem jego syntetycznych analogów, do których należy również ewerolimus. Wyniki badania COMPARE dowodzą, że stent Xience V (Abbott Vascular), uwalniający właśnie ten lek, daje lepsze wyniki niż drugiej generacji stent uwalniający paklitaksel — Taxus Liberte (Boston Scientific) zarówno pod kątem bezpieczeństwa (dowodzi tego redukcja zawałów serca), jak i efektywności (zmniejszenie odsetka ponownych reintencji z powodów klinicznych — tzw. TLR) w grupie leczonej tym pierwszym stentem. Na podstawie powyższych wyników Autorzy sugerują, że stenty z paklitaksellem nie powinny być używane w obecnej praktyce klinicznej (!).

Wyniki badania COMPARE w sumie nie są zaskakujące. Przecież badanie SPIRIT IV, w którym porównywano stent XienceV ze stentem Taxus Express (czyli poprzednikiem Taxus Liberte) u chorych z *de novo* zwężeniami, wykazało przewagę tego pierwszego stentu (złożony punkt końcowy w ciągu roku: 4,2% v. 6,8%; $p < 0,001$; istotnie niższy odsetek zakrzepicy w stencie: 0,29% v. 1,06%; $p < 0,003$). Warto jednak dodać, że w przypadku cukrzycy te różnice się wyrównywały.

Nie powiem, żebym przyjął wnioski Autorów badania COMPARE z pełnym przekonaniem co do ich słuszności. Zwłaszcza jeśli chodzi o całkowitą rezygnację z klinicznego stosowania stentów Taxus. Przecież stosunkowo niedawno ogłoszone wyniki badania SYNTAX są całkiem dobre dla PCI, jeśli chodzi o leczenie wielonaczyniowej choroby wieńco-

wej i choroby pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej. A przecież w badaniu tym stosowano właśnie stent Taxus (!). Ponadto swoje wątpliwości opieram na kilku faktach. Po pierwsze, COMPARE było badaniem jednoośrodkowym, co powoduje, że uzyskane wyniki nie mają mocy bardziej obiektywnych badań wieloośrodkowych. Racjonalnej i obiektywnej oceny nie zapewnia, w moim przekonaniu, stosunkowo niejednorodna populacja chorych zrandomizowanych do tego badania. Co prawda, wszystkie zwężenia były *de novo*, jednak odsetek chorych na cukrzycę nie przekraczał 20%, dominowali (ok. 60%) pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi, a około 30% zabiegów dotyczyło więcej niż 1 naczynia. Jednocześnie populacja badana liczyła po około 900 chorych w każdej z dwóch grup, co nie pozwalało na wiarygodne analizy statystyczne w każdej z podgrup. Warto wspomnieć, że w pierwszym okresie klinicznego stosowania DES, dużą wagę przykładano do tzw. późnej utraty światła (*late lumen loss*), która wydawała się najlepszym parametrem odzwierciedlającym działanie antyrestenotyczne DES. Od początku było wiadomo, że LLL w przypadku sirolimusa było istotnie lepsze ($< 0,20$ mm) w porównaniu z paklitakselem ($< 0,4$ mm). Jednak kolejne rejestry i badania randomizowane nie przedstawiały jednoznacznych wyników. Początkowe badania porównawcze (m.in. ISAR-DESIRE, REALITY) nie potwierdzały hipotezy, że ta różnica w wartościach LLL przekłada się na konkretne efekty kliniczne. I chociaż w jednoośrodkowym badaniu SIRTAX wykazano wyższość stentów pokrytych sirolimusem nad tymi z paklitakselem, to nie spowodowało to zniknięcia tych drugich stentów z rynku. Nie stało się tak, zwłaszcza że w badaniu SIRTAX Late przewaga stentu z sirolimusem nad paklitakselowym uzyskana 12 miesięcy po implantacji (istotnie niższy odsetek TLR) zanika po 5 latach, tym bardziej iż nie znaleziono istotnej różnicy między badanymi stentami pod kątem występowania zakrzepicy.

Rezygnacji z wykorzystania klinicznego stentu Taxus nie spowodował również rozczarowujący wynik badania PASSES (brak przewagi stentu uwalniającego paklitaksel nad klasycznym stentem metalowym u chorych z zawałem serca), podczas gdy stent uwalniający sirolimus spełnił powyższe oczekiwania w badaniu TYPHOON. Natomiast wyniki badania ISAR-DESIRE-2 wykazały, że chorych z restenozą w stencie z sirolimusem można leczyć równocennie implantacją stentu z paklitakselem lub z sirolimusem. Ponadto pojawiły się także dowody, że DES z paklitakselem dobrze się sprawdzają u chorych na cukrzycę (np. badanie TAXUS IV). I chociaż badanie ISAR Diabetes wykazało raczej przewagę stentów z sirolimusem nad tymi z paklitakselem u tych chorych, to firma Boston Scientific jako pierwsza uzyskała rejestrację swoich stentów z paklitakselem w leczeniu chorych na cukrzycę (!). Wydaje się, że dopiero wyniki badania FREEDOM dadzą pełniejszą odpowiedź na pytanie, który z dwóch pionierskich stentów okaże się lepszy dla pacjentów z cukrzycą.

Przy tych wszystkich wątpliwościach trzeba jednak uwzględnić, że stent Xience V jest prawdziwym stentem DES drugiej generacji. Świadczy o tym jego drobnoprześłowa (średnica ok. $86 \mu\text{m}$) budowa (zezwała na to stal chromowo-kobaltowa) i zastosowany analog sirolimusa sprzyjający w większym stopniu niż poprzednik śródbłonkowaniu stentu. Natomiast stent Taxus Liberte, moim zdaniem, nie zasługuje na miano stentu DES drugiej generacji. W porównaniu z poprzednią wersją (Taxus Express) różnił się jedynie tzw. platformą stentową (wykonana z tzw. stali medycznej), której daleko do drobnoprześłowej (średnica przeszła ok. $148 \mu\text{m}$). Reszta (tj. lek i sposób jego uwalniania) pozostała bez zmian. Budowa stentu Xience V ułatwia uzyskanie jego poprawnej apozycji oraz drożności bocznic. Znacznie trudniej o te cechy w przypadku stentu Taxus Liberte. Właśnie ich brak, a dokładnie stosunkowo grube przeszła i warstwa polimeru z lekiem, mogą sprzyjać okluzji bocznic (stąd hipoteza dotycząca wysokiego odsetka zawałów, m.in. w badaniu COMPARE). Z kolei zdecydowanie dłuższe uwalnianie cytotoksycznego paklitakselu może skutkować znacznie wolniejszym okryciem śródbłonkiem samego stentu, a tym samym — zwiększonym zagrożeniem jego zakrzepicą. Zatem już na początku stent Taxus w stosunku do stentu Xience V stał właściwie na straconej pozycji, jednak zapewne mało kto tym będzie się przejmował, dokonując wyboru stentów do kolejnych zabiegów stentowania wieńcowego. Generalnie lubimy nowe produkty i wierzymy w medycynę opartą na faktach, a te zdają się dowodzić, że stenty nowej generacji, w tym stent Xience V uwalniający ewerolimus, zapewniają lepsze wyniki odległe niż stenty starsze.

Piśmiennictwo

1. van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart*, 2005; 91: 507–512.
2. Kedhi E, Kaiyum Sheik J, McFadden E et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 201–209.
3. Nikolsky E, Lansky AJ, Sudhir K et al. SPIRIT IV trial design: a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2009; 158: 520.e2–526.e2.
4. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al.; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 961–972.
5. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al.; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 293: 165–171.
6. Morice MC, Colombo A, Meier B et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions. The REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295: 895–904.
7. Togni M, Eber S, Widmer J et al. Impact of vessel size on outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: a subgroup analysis of the SIRTAX trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1123–1131.

8. Räber L. SIRTAX LATE: no differences in MACE for first-generation stents at five years. *HeartWire*, September 24, 2009.
9. Dirksen MT, Vink MA, Suttorp MJ; Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent; in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation (PASSION) Investigators. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*, 2008; 4: 64–70.
10. Spaulding C, Henry P, Teiger E et al.; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1093–1104.
11. Kastrati A. ISAR-DESIRE 2: drug-eluting stents best PTCA for in-stent restenosis; advantage to Cypher in this indication? *HeartWire Wed*, September 1, 2004.
12. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L et al.; TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1172–1179.
13. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al.; ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*, 2005; 353: 663–670.